

На правах рукописи



Юмов Евгений Леонидович

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ  
АСПЕКТЫ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск – 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном  
учреждении  
«Томский научно-исследовательский институт онкологии»

Научный руководитель: Миллер Сергей Викторович,  
доктор медицинских наук,

Научный консультант: Литвяков Николай Васильевич,  
кандидат биологических наук

Официальные оппоненты: Тихонов Виктор Иванович,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой общей хирургии  
ГБОУ ВПО «Сибирский  
государственный медицинский университет»  
Минздрава Российской Федерации

Магарилл Юрий Абрамович,  
кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующий курсом онкологии ГБОУ ВПО  
Кемеровская государственная медицинская академия  
Минздрава Российской Федерации

**Ведущая организация:**

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина»,  
г. Москва.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г. в \_\_ часов на заседании  
диссертационного совета Д 001.032.01 при ФГБНУ «Томский научно-  
исследовательский институт онкологии» (634009, г.Томск,  
пер. Кооперативный, 5).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Томский  
научно-исследовательский институт онкологии» г. Томск.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Фролова И.Г.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность исследования**

Хирургическое лечение остается краеугольным камнем в терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и по сути является единственным радикальным методом (Crino L., 2010). Эффективность метода обусловлена рядом факторов, среди которых главными являются распространенность первичной опухоли и состояние регионарных лимфатических узлов, правильный выбор объема операции, радикализм хирургического вмешательства, функциональные возможности пациента.

Мировой опыт комбинированного лечения рака легкого подтверждает принципиальную возможность повышения радикальности проводимого лечения путем сочетания хирургического вмешательства с лучевой терапией. Предметом исследований по использованию лучевой терапии является разработка способов увеличения степени лучевого повреждения опухоли и уменьшения степени лучевого повреждения нормальных тканей (Oldham M., 2005). Однако высокая вероятность наличия субклинических отдаленных метастазов у больных раком легкого III стадии нивелирует достижения локорегионарного комбинированного лечения и диктует необходимость использования химиотерапии (Трахтенберг А.Х., 2012). Так, схема винорелбин/карбоплатин оказалась достаточно эффективной (объективный ответ 25–44%, однолетняя выживаемость 38,6%) с приемлемой токсичностью (Douillard et al., 2006).

У больных с резектабельным раком легкого химиотерапия может применяться как до операции, так и после нее; цели каждого из режимов определены, выявлены недостатки. Последние сводятся к ограничению количества циклов до операции и невозможности определить чувствительность опухоли при проведении послеоперационной химиотерапии. Таким образом, преимущества того или иного режима химиотерапии в настоящее время находятся в процессе изучения и пока нет однозначной точки зрения в плане рекомендаций по ее применению в лечении немелкоклеточного рака легкого (Burdett S.S., 2007; Butts C.A., 2010).

Кроме того, системная терапия может оказывать неблагоприятное воздействие в результате «сверхлечения», которого можно было бы избежать при более точном прогнозе ее эффективности. Проблемой является недостаточно эффективный выбор химиопрепаратов для лечения конкретного больного, основанный на использовании стандартных прогностических и предсказательных критериев. Это говорит о необходимости поиска новых маркеров для оптимизации выбора химиопрепаратов, которые будут учитывать индивидуальные молекулярно-генетические особенности опухоли больного, а также фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств (Hansen H.H., 2005; Olausson K.A., 2006; <http://www.pharmgkb.org>). Такой подход является в настоящее время

основным мировым трендом развития лекарственного лечения злокачественных новообразований.

Важнейшим ограничением конвенциональной химиотерапии рака является химиорезистентность, которая может быть как предсуществующей, так и формироваться в процессе лечения и обусловлена повышением экспрессии энергозависимых транспортеров лекарств (*ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCG1*, *ABCG2*), осуществляющих выброс цитостатических препаратов из опухолевых клеток против градиента концентрации с затратой энергии (Gillet J.-P., 2010; Gillet J.P., 2012). Они определяют 75–85% случаев низкой эффективности химиотерапии (Szakacs G., 2006; Szakács G., 2009). Высокий уровень экспрессии генов *ABCB1* и *ABCC1* и их белков обнаруживается в опухолевой ткани больных НМРЛ (Li L., 2005; Roy S., 2007). Повышенный уровень экспрессии в опухолевой ткани немелкоклеточного рака легкого генов и белков *ABCB1*, *ABCC1* и *MVP* до лечения связан с плохим ответом на неоадьювантную химиотерапию, а также с низкой безметастатической и общей выживаемостью (Peng Z., 2004; Li J., 2009). Высокий уровень экспрессии гена *ABCC5* делает НМРЛ малочувствительным к гемзару (Oguri T., 2006).

Кроме генов множественной лекарственной устойчивости, ответ опухоли на химиотерапию связан с маркерами монорезистентности, определяющими устойчивость/чувствительность только к отдельным препаратам. Например, повышенная экспрессия ферментов репарации ДНК, в частности *XRCC1* и *ERCC2*, позволяет опухоли нейтрализовать воздействие препаратов платины и алкилирующих агентов (Liu L., 2006; Li J., 2009). Для винорелбина важна экспрессия в опухоли  $\beta$ 3-тубулина (*TUBB3*) – основного строительного материала микротрубочек, которые разрушают винорелбин (Clorinda Schettino et al., 2008).

В мировой литературе отсутствуют клинические исследования экспрессии в опухолевой ткани НМРЛ широкого спектра генов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и монорезистентности при использовании неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме винорелбин/карбоплатин и практически нет данных о влиянии этих генов на показатели выживаемости больных НМРЛ при данном виде комбинированного лечения.

Таким образом, актуальной является разработка новой программы комбинированного лечения местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого и оценки в клинических условиях связи экспрессии генов МЛУ и монорезистентности с эффектом неоадьювантной химиотерапии, безрецидивной и общей выживаемостью.

**Цель исследования.** Изучение результатов комбинированного лечения местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого с использованием радикального хирургического вмешательства, пред- и послеоперационной химиотерапии и оценка связи экспрессии генов лекарственной устойчивости с эффектом химиотерапии и безрецидивной трехлетней выживаемостью.

### **Задачи исследования**

1. Изучить непосредственную эффективность и токсичность лечения по схеме винорелбин/карбоплатин больных местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого.
2. Оценить степень лекарственного патоморфоза опухоли НМРЛ после неоадьювантной химиотерапии.
3. Изучить частоту, характер осложнений, возникающих у больных НМРЛ на этапах комбинированного лечения.
4. Изучить трехлетнюю безрецидивную и общую выживаемость больных местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого III стадии.
5. Определить экспрессию генов МЛУ и монорезистентности в опухолевой ткани немелкоклеточного рака легкого после проведения неоадьювантной химиотерапии и оценить их связь с эффективностью НАХТ.
6. Оценить связь экспрессии генов МЛУ и монорезистентности с безрецидивной и общей выживаемостью больных НМРЛ.

### **Научная новизна**

Разработан и клинически апробирован новый способ комбинированного лечения местно-распространенного НМРЛ с использованием неоадьювантного, адьювантного режимов химиотерапии в сочетании с радикальным хирургическим вмешательством. При использовании схемы винорелбин/карбоплатин в большинстве случаев отмечена стабилизация опухолевого процесса.

Выявлено, что химиотерапия в неоадьювантном режиме не оказывает существенного влияния на течение послеоперационного периода и не приводит к увеличению количества послеоперационных осложнений у больных местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого. Применение системного лечения не вызывает тяжелых осложнений, не ухудшает течение послеоперационного периода и удовлетворительно переносится больными.

Дана морфологическая оценка степени выраженности лекарственного патоморфоза опухоли при неоадьювантном режиме системного противоопухолевого лечения. Впервые установлено, что после НАХТ в ткани здоровых бронхов отмечается высокий уровень экспрессии большинства изученных генов множественной лекарственной устойчивости, который в 2–2,5 раза выше, чем в опухолевой ткани.

Показано, что уменьшение размера опухоли не всегда коррелирует с повреждением ее на микроскопическом уровне, патоморфологические изменения в опухолевой ткани после предоперационной химиотерапии являются более объективным критерием ответа опухоли на лечение. В сравнительном аспекте показано, что использование комбинированного лечения с включением химиотерапии позволяет улучшить безрецидивную и общую выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого.

В результате исследования впервые определена вариабельность экспрессии основных генов МЛУ и монорезистентности в опухолевой ткани легкого после НАХТ по схеме винорелбин/карбоплатин в зависимости от различных клиничко-морфологических параметров и эффекта химиотерапии. Впервые показано на уровне тенденции, что экспрессия практически всех изученных генов МЛУ в опухоли после НАХТ по схеме винорелбин/карбоплатин у больных с частичной регрессией снижена по сравнению с больными со стабилизацией процесса. Получены данные о связи экспрессии гена *GSTP1* в опухоли после НАХТ с показателями безметастатической выживаемости.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Получены новые данные, указывающие, что одним из механизмов устойчивости НМРЛ к НАХТ следует считать экспрессию генов МЛУ и монорезистентности, связь которых с эффективностью НАХТ по схеме винорелбин/карбоплатин у больных НМРЛ установлена впервые. В клинических условиях выявлены существенные различия экспрессии генов МЛУ и монорезистентности в опухолевой ткани после НАХТ в зависимости от ее клинического эффекта. Это расширяет представление о факторах индивидуального ответа больных НМРЛ на химиотерапию по схеме винорелбин/карбоплатин и дает возможность обосновать подходы к формированию маркеров для индивидуализированного назначения данных химиопрепаратов.

Внедрение в клиническую практику нового способа комбинированного лечения местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого с пред- и послеоперационной химиотерапией позволяет уменьшить количество больных с прогрессированием заболевания на 17,4%, удлинить время безрецидивного периода до 18,3 мес относительно группы контроля (13,7 мес) и повысить общую трехлетнюю выживаемость больных на 30,0%.

Установлена высокая прогностическая значимость уровня экспрессии гена *GSTP1* после НАХТ. Уровень экспрессии *GSTP1* более 0,6 является благоприятным прогностическим признаком, который обуславливает 100% безрецидивную выживаемость пациентов и может рассматриваться как потенциальный прогностический фактор. Определение вариабельности экспрессии генов МЛУ и монорезистентности в опухоли легкого после НАХТ имеет важное значение с точки зрения формирования подхода к персонализированному назначению схемы адъювантной химиотерапии на основе определения уровня экспрессии изученных генов с учетом их специфичности к химиопрепаратам.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Комбинированное лечение, включающее неoadъювантную химиотерапию и радикальную операцию в сочетании с послеоперационной

химиотерапией, улучшает отдаленные результаты у больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого.

2. Высокий уровень экспрессии гена *GSTP1* (более 0,6) в опухолевой ткани легкого является благоприятным прогностическим фактором, который обуславливает 100% безрецидивную выживаемость пациентов.

### **Апробация работы**

Результаты научных исследований представлены на заседаниях областного общества онкологов (г. Томск, 2012, 2014), на VIII конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева (г. Томск, 2013), на Всероссийской научной школе-конференции для молодых ученых РАМН по онкологии «Современная онкология: достижения и перспективы» (г. Новосибирск, 2013), на V съезде онкологов и радиологов Казахстана (г. Алматы, 2014).

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК. Получен 1 патент Российской Федерации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц и 13 рисунков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, обсуждения непосредственных результатов, заключения и списка литературы, включающего 252 источника, из них 29 на русском языке и 223 на иностранном.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном ведении пациентов, определении тактики лечения, назначении химиотерапии, выполнении хирургических вмешательств, заборе материала для молекулярно-генетических исследований, обработке, интерпретации и апробации полученных результатов, подготовке научных публикаций.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование были включены больные немелкоклеточным раком легкого III стадии с морфологически верифицированным диагнозом, у которых соматическое состояние позволило провести комбинированное лечение. Больные были распределены на две группы.

Первая группа – 36 пациентов, которым проведены два курса неoadьювантной химиотерапии по схеме винорелбин/карбоплатин, радикальное оперативное вмешательство и адьювантная химиотерапия по схеме винорелбин/карбоплатин (патент РФ на изобретение 2455986 от 20.07.2012).

Вторая группа (контроль) – 32 пациента, которым выполнено только радикальное хирургическое лечение.

Включение в группы проводилось методом «случай-контроль».

Возраст исследуемых варьировал от 40 до 69 лет. Наибольшее число пациентов в обеих группах были в возрасте от 50 до 59 лет. Соотношение заболевших мужчин и женщин в исследуемых группах составило 8:1. Средний возраст больных – 57 лет.

В исследуемой и контрольной группах преобладали центральные клиничко-анатомические формы роста рака легкого – 19 и 17 случаев соответственно. Периферический рак установлен у 17 пациентов в основной группе и у 15 пациентов контрольной группы.

По гистологическим формам пациенты распределились следующим образом: плоскоклеточный рак у 27 пациентов в основной группе и у 19 – в контрольной группе; аденокарцинома у 7 пациентов основной группы и 13 – контрольной; 2 случая крупноклеточного рака в основной группе.

Окончательная стадия заболевания устанавливалась после операции в соответствии с классификацией Международной ассоциации по исследованию рака легкого (IASLC).

Таким образом, состав групп больных по полу, возрасту, локализации процесса, форме роста опухоли, стадии, морфологическому типу опухоли сопоставим, что позволяет провести сравнительный анализ результатов лечения.

### **Методика комбинированного и хирургического лечения**

На первом этапе комбинированного лечения больным основной группы проводились 2 курса неoadьювантной химиотерапии по схеме: винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни, карбоплатин по AUC 6 в/в во 2-й день. Интервал между курсами химиотерапии составлял 3 недели. Хирургическое лечение являлось основным этапом проводимого лечения в обеих группах. Пневмонэктомии выполнены 35 (51,5%) больным – 18 в основной и 17 в контрольной группе, резекции легких в объеме лобэктомий, билобэктомий – 33 (48,5%) пациентам – 18 в основной и 15 в контрольной группе. Операции выполнялись из переднебокового торакотомного доступа. Выполнялась ипсилатеральная лимфодиссекция. Элементы корня легкого обрабатывались и прошивались отдельно. Культия резецированного бронха укрывалась лоскутом медиастинальной плевры. Через 3–4 недели после хирургического вмешательства больным основной группы были проведены 3 курса химиотерапии по схеме: винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни, карбоплатин по AUC 6 в/в во 2-й день. Интервал между курсами химиотерапии составил 3 недели.

Больным контрольной группы проведено только радикальное оперативное вмешательство.

### **Методы обследования**

Диагноз устанавливался на основании данных клинического обследования, цитологического исследования мокроты, рентгенографии



легких в стандартных проекциях, компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием, фибробронхоскопии с гистологическим и цитологическим исследованием биопсийного материала, трансторакальной пункции периферической опухоли с целью цитологического или гистологического исследования материала, ультразвукового исследования печени, надпочечников. Всем больным выполнено исследование функции внешнего дыхания, сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, УЗИ сердца).

Степень токсичности при проведении предоперационной и послеоперационной химиотерапии определялась с помощью шкалы CTC-NCI.

Эффективность предоперационной химиотерапии оценивалась по критериям RECIST.

### **Методика выделения РНК**

Тотальная РНК была выделена из 36 операционных образцов опухолевой ткани легкого, 36 образцов нормальных бронхов после НАХТ. РНК выделяли с помощью набора RNeasy mini kit Plus, содержащего ДНК-азу I (Qiagen, Germany, #74134), в соответствии с инструкцией производителя (<http://www.qiagen.com/knowledge-and-support/resource-center/resource-download.aspx?id=4a299ac7-4a55-4ae0-aaca-f3ae8f66d9c1&lang=en>).

На спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA) оценивали концентрацию и чистоту выделения РНК. Концентрация РНК составляла от 30 до 150 нг/мкл,  $A_{260}/A_{280} = 1,95-2,05$ ;  $A_{260}/A_{230} = 1,90-2,31$ . Целостность РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA) и RIN составил 5,6–7,8.

Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора RevertAid™ (Fermentas, Lithuania) со случайными гексануклеотидными праймерами в соответствии с инструкцией к набору.

### **Количественная полимеразная цепная реакция**

Уровень экспрессии 9 генов МЛЮ – *ABCB1*, *ABCB2*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC5*, *ABCG1*, *ABCG2*, *GSTP1*, *MVP*, и 7 генов монорезистентности – *BRCA1*, *ERCC1*, *RRM1*, *TOP1*, *TOP2A*, *TUBB3*, *TYMS*, оценивали при помощи обратнотранскриптазной количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (RT-qPCR) на амплификаторе Rotor-Gene-6000 (Corbett Research, Australia).

Эксперимент ставили в трех репликах в двухшаговой полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Праймеры и зонды (FAM-BHQ1) по технологии TaqMan были подобраны с использованием программы Vector NTI Advance 11.5, Oligo 7.5 и базы данных NCBI Nucleotide Database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucscore>). Методика проведения ПЦР и последовательность праймеров представлены в нашей статье (Юмов Е.Л. и др., 2014).

Относительная экспрессия генов МЛУ и монорезистентности оценивалась с помощью метода Pfaffl (Pfaffl 2001). В качестве калибратора использовалась пулированная от 10 пациентов РНК, выделенная из нормальной ткани легких, полученной во время операции больных, которым не проводилась НАХТ (контрольная группа). Таким образом, в качестве результата использовалось различие в экспрессии генов относительно *GAPDH* и нормальной ткани легкого.

### **Статистические методы**

Для проверки гипотезы о значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Вилкоксона – Манна – Уитни в программе STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США). Для анализа общей и безрецидивной выживаемости использовались кривые выживаемости, построенные по методу Каплана – Майера (Kaplan and Meier, 1958). Сравнение статистической значимости различий между группами производилось с помощью Log-Rank test.

Оценка статистической значимости различий результатов по выживаемости больных в исследуемых группах проводилась с использованием критерия  $\chi^2$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Непосредственная эффективность неоадьювантной химиотерапии по схеме винорелбин/карбоплатин**

Оценка непосредственной эффективности проводимого системного лечения после двух циклов неоадьювантной химиотерапии осуществлялась по результатам спиральной компьютерной томографии (СКТ) и фибробронхоскопии. Объективный ответ опухоли определялся с помощью шкалы RECIST.

Частота клинического объективного эффекта составила 25,0%, включая полную регрессию (ПР) у 1 (2,8%) из 36 пациентов и частичную регрессию (ЧР) у 8 (22,2%) из 36 больных. Основным эффектом проведенной химиотерапии оказалась стабилизация процесса, которая была достигнута у 27 (75,0%) из 36 пациентов. Прогрессирование заболевания выявлено не было.

### **Осложнения неоадьювантной химиотерапии по схеме винорелбин/карбоплатин**

Пациентам основной группы всего было проведено 177 курсов химиотерапии, из них 72 курса в неоадьювантном режиме. Осложнения в процессе химиотерапии оценивались с помощью стандартных критериев CTC-NCI.

Непосредственные побочные реакции в виде слабости, снижения аппетита, тошноты, рвоты отмечались во время инфузии химиопрепаратов или в первые часы после ее окончания. У некоторых больных подобные реакции прослеживались в течение 5–7 дней после завершения цикла. Поздних осложнений после окончания курсов химиотерапии не отмечено.

Профилактика тошноты и рвоты осуществлялась с помощью внутривенного введения ингибиторов рецепторов серотонина (ондансетрона гидрохлорид) перед введением химиотерапевтических препаратов. В ряде случаев использовалось введение дексаметазона с положительным эффектом.

Самым частым осложнением при проведении химиотерапии являлась гематологическая токсичность ( $30,5\pm 7,7\%$ ), выраженность которой соответствовала I–II степени в соответствии с критериями CTC-NCI. Лейкопения I–II степени составила 11%, нейтропения I–II степени – 5,5%, анемия легкой степени – 5,5%, тромбоцитопения I–II степени – 5,5%. Миелосупрессивный эффект реализовался в ближайшие дни после введения химиопрепаратов, в основном на 7–11-й день. Фебрильных нейтропений и инфекционных осложнений, связанных с уменьшением количества лейкоцитов, отмечено не было.

На втором месте по частоте находились гастроинтестинальные осложнения. Тошнота и рвота отмечались в  $11,1\pm 5,2\%$  случаев и были I–II степени выраженности. Гепатотоксичность отмечалась в  $8,3\pm 4,6\%$  наблюдений. Она проявлялась повышением уровня трансаминаз (АСТ и АЛТ) и общего билирубина в периферической крови. Нефротоксичность выявлена в  $8,3\pm 4,6\%$  случаев и характеризовалась повышением азотистых шлаков крови.

Алоpecia составила  $11,1\pm 5,2\%$ . Осложнения гастроинтестинального и гематологического характера, возникшие в процессе химиотерапии по схеме винорелбин/карбоплатин, носили кратковременный и обратимый характер. При появлении тошноты и рвоты назначались препараты с антиэметическим действием (метоклопрамид, дексаметазон, латран, эмесет и др.). Применение колониестимулирующих факторов (нейпоген, граноцит) и других стимуляторов гранулоцитопозеза не потребовалось. Препараты железа были достаточно эффективными при развитии анемии. При повышении уровня трансаминаз достаточно эффективно использовались гепатопротекторы (гептрал, фосфоглив, эссенциале Н и др.).

Таким образом, можно заключить, что предложенная схема неoadьювантной химиотерапии не вызывает тяжелых осложнений и удовлетворительно переносится больными с НМРЛ III стадии.

### **Течение послеоперационного периода и послеоперационные осложнения**

Вторым этапом комбинированного лечения 36 больных основной группы через 3–4 недели с момента завершения химиотерапии при удовлетворительном состоянии больного и купировании осложнений выполнено радикальное хирургическое вмешательство. Радикальное хирургическое вмешательство являлось также основным этапом лечения у 32 больных контрольной группы.

Характер и степень выраженности послеоперационных осложнений были обусловлены возрастом пациента, наличием сопутствующих заболеваний, объемом оперативного вмешательства и рядом других причин.

Неoadьювантная химиотерапия не влияла на частоту возникновения и характер осложнений. Структура послеоперационных осложнений в исследуемых группах представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Структура послеоперационных осложнений

Вид осложнений	Основная группа (n = 36)	Контрольная группа (n = 32)	Всего (n = 68)
Эмпиема плевры	1 (2,8±2,7%)	1 (3,1±3,0%)	2 (2,9±2,0%)
Бронхиальный свищ	1 (2,8±2,7%)	1 (3,1±3,0%)	2 (2,9±2,0%)
Пневмония	1 (2,8±2,7%)	1 (3,1±3,0%)	2 (2,9±2,0%)
Гемоторакс	1 (2,8±2,7%)	1 (3,1±3,0%)	2 (2,9±2,0%)
Кровотечение	---	1 (3,1±3,0%)	1 (1,5±1,5%)
Нагноение операционной раны	1 (2,8±2,7%)	---	1 (1,5±1,5%)
Всего больных с осложнениями	5 (13,9±5,8%)	5 (15,6±6,4%)	10 (14,7±4,3%)

### Послеоперационная летальность

В оценке непосредственных результатов методов комбинированного лечения больных раком легкого основным критерием является характеристика послеоперационных осложнений и летальности. Показатели послеоперационной летальности зависят в основном от объема выполненного оперативного вмешательства, а также наличия сопутствующих заболеваний и степени их выраженности у больных.

Непосредственно после оперативного вмешательства в контрольной группе умерли 2 (6,3±4,3%) пациента. В основной группе смертельных исходов не наблюдалось несмотря на проведение предоперационной химиотерапии, которая является агрессивным фактором воздействия на организм пациента. У одного больного в контрольной группе причиной смерти стала тромбоземболия крупных ветвей легочной артерии после пневмонэктомии. Источником образования тромбов были глубокие вены нижних конечностей, что подтверждено при изучении секционного материала. Во втором случае больной умер от нарастания сердечно-сосудистой недостаточности из-за развившегося острого инфаркта миокарда (3,1±3,0%). У больного имелись следующие сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения II–III ФК на фоне гипертонической болезни III ст. с НК ПА.

Таким образом, неoadьювантная химиотерапия не оказала влияния на послеоперационную летальность.

### **Лекарственный патоморфоз при проведении неоадьювантной химиотерапии**

Лекарственный патоморфоз IV степени был достигнут лишь у 2 (5,6%) пациентов с плоскоклеточным раком и центральной формой по клинико-анатомической классификации. Патоморфоз III степени отмечен у 4 (11,1%) пациентов с периферической локализацией опухоли, из них у двоих плоскоклеточный рак и у одного ацинарная аденокарцинома умеренной степени дифференцировки. В остальных 30 случаях (83,3%) отмечен патоморфоз I–II степени.

При сопоставлении данных об эффективности предоперационной химиотерапии у пациентов с лекарственным патоморфозом отмечено, что в 1 (2,8%) случае лекарственному патоморфозу IV степени соответствовала частичная регрессия опухоли и в 1 (2,8%) случае наблюдалась полная регрессия по данным спиральной компьютерной томографии. У 3 (8,3%) пациентов с III степенью лекарственного патоморфоза объективный эффект оценен как частичная регрессия и у 1 (2,8%) пациента отмечена стабилизация. При I–II степени патоморфоза у 4 (11,1%) пациентов выявлена частичная регрессия опухоли, у 25 (69,4%) – стабилизация.

### **Осложнения послеоперационной химиотерапии по схеме винорелбин/карбоплатин**

После хирургического этапа лечения всем пациентам основной группы проводились курсы адьювантной химиотерапии. Всего было проведено 105 курсов послеоперационной химиотерапии. Степень токсичности послеоперационной химиотерапии оценивалась аналогично осложнениям неоадьювантной химиотерапии, то есть с помощью шкалы CTC-NCI.

Отсутствие аппетита, тошнота и рвота отмечались во время инфузии химиопрепаратов или в первые часы после ее окончания. Профилактика тошноты и рвоты проводилась с помощью антиэметиков (дексаметазон, ингибиторы рецепторов серотонина) с положительным эффектом.

Гематологическая токсичность наблюдалась чаще, чем при проведении предоперационной химиотерапии (40,0±8,3%). Наиболее частым видом гематологической токсичности была лейкопения II–III степени – 14,3%, затем нейтропения II–III степени – 11,4%, анемия легкой и средней степени тяжести – 8,6%, тромбоцитопения III степени – 2,9%, тромбоцитопения IV степени – 2,9%. При этом пик падения тромбоцитов приходился на 11–13-е сутки, а их содержание возвращалось к исходному уровню на 19–21-е сутки; лейкоцитов – на 7–12-е сутки с нормализацией к 14–19-м суткам. Инфекционных осложнений, связанных с уменьшением количества лейкоцитов, отмечено не было. Частота развития негематологической токсичности (преимущественно гастроинтестинальной – 22,8±7,1%, нефротоксичности – 11,4±5,4%, алопеции – 14,3±5,9%) статистически значимо не превышала подобные осложнения при неоадьювантном режиме, а ее выраженность не превосходила II степени.

Осложнения, возникшие при проведении адъювантной химиотерапии по схеме винорелбин/карбоплатин, носили кратковременный и обратимый характер. При появлении тошноты и рвоты назначались препараты с антиэметическим действием. Колонистимулирующие факторы (нейпоген, граноцит) и другие стимуляторы гранулоцитопоеза, препараты железа были достаточно эффективными и позволили в короткий срок нормализовать основные показатели периферической крови. При развитии гепатотоксичности применяли гепатопротекторы для нормализации биохимических показателей (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, билирубин).

В целом осложнения при проведении послеоперационной химиотерапии встречались несколько чаще осложнений предоперационной химиотерапии, что, по-видимому, связано с увеличением количества ее курсов, а также со снижением резервных возможностей организма после обширного хирургического вмешательства.

### **Ближайшие и отдаленные результаты комбинированного лечения**

Критерии оценки были следующими: жив, умер от основного заболевания, жив с рецидивами и/или отдаленными метастазами, выбыл из-под наблюдения или умер по другой причине. Изучение выживаемости больных в исследуемых группах выполнено без учета послеоперационной летальности.

Трехлетние результаты прослежены у 63 из 68 пациентов исследуемых групп. В основной группе осталось 35 из 36 больных, в контрольной группе – 28 из 32 пациентов. Таким образом, выбыло 5 пациентов: в связи с развитием тяжелых послеоперационных осложнений (бронхиальных свищей и эмпием плевры) четыре пациента контрольной группы и один пациент основной группы. Послеоперационная летальность в контрольной группе составила 2 случая, в основной группе с комбинированным лечением смертельных исходов не было.

В основной группе прогрессирование заболевания наблюдалось у 14 (40,0±8,3%) больных. Причем в первый год наблюдения признаки прогрессирования обнаружены у 4 больных, во второй год – у 6, в третий год – у 4 пациентов. У 9 (25,7±7,4%) пациентов зарегистрированы отдаленные метастазы (у 6 пациентов в головной мозг и у 3 – в печень), у 3 (8,6±4,7%) пациентов – сочетанный рецидив и отдаленные метастазы, у 2 (5,7±3,9%) – местный рецидив.

В контрольной группе прогрессирование заболевания за счет отдаленного метастазирования выявлено в 11 (39,3±9,2%) случаях из 18 (64,3±9,1%), а в 5 (17,9±7,2%) наблюдениях – местный рецидив. Следует также отметить одновременное развитие местного рецидива и появление отдаленных метастазов после операции у двух больных через 6 и 10 мес. Причем в первый год наблюдения прогрессирование появилось у 9 больных, во второй год – у 6 больных, в третий год – у 3 больных.

У пациентов исследуемых групп местный рецидив развивался в большинстве случаев (79,3±5,1%) в зонах регионарного метастазирования в

области резецированного участка стенки грудной клетки, диафрагмы и лишь в  $20,8 \pm 5,1\%$  случаев в культе резецированного бронха. Прогрессирование процесса за счет отдаленного метастазирования проявлялось наиболее часто поражением печени ( $46,1 \pm 6,3\%$ ), костей скелета ( $34,9 \pm 6,0\%$ ), головного мозга ( $12,7 \pm 4,1\%$ ), противоположного легкого ( $6,3 \pm 3,1\%$ ), надпочечников ( $6,3 \pm 3,1\%$ ), плевры ( $6,3 \pm 3,1\%$ ), прочих органов ( $3,2 \pm 2,2\%$ ). Кажущееся несоответствие цифр объясняется тем, что у некоторых больных наблюдалось метастатическое поражение нескольких органов. Таким образом, трехлетнее наблюдение показало, что проведение комбинированного лечения в основной группе в сравнении с контрольной достоверно уменьшает количество развившихся локорегиональных рецидивов (5 и 7 соответственно) и отдаленных метастазов, безрецидивный период в основной группе составил 18,3 мес, в группе контроля – 13,7 мес.

За трехлетний период наблюдения смертельный исход зафиксирован в основной группе у 7 больных, в контрольной группе умерло 14 больных.

Для оценки отдаленных результатов комбинированного лечения была изучена одно-, двух- и трехлетняя безрецидивная и общая выживаемость больных в обеих группах (рисунки 1, 2). Достоверность различий между значениями выживаемости в исследуемых группах оценивали с помощью обобщенного показателя  $\chi^2$ .

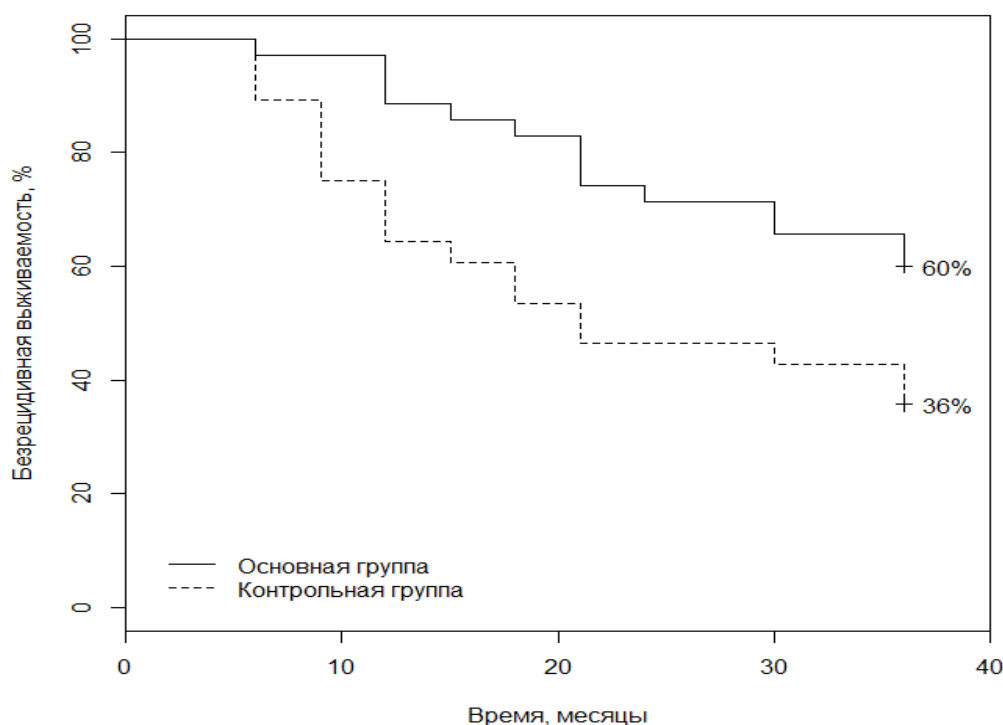


Рисунок 1 – Анализ 3-летней безрецидивной выживаемости по методу Каплана – Майера

Однолетняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила  $88,6 \pm 6,1\%$ , в группе с только хирургическим лечением –  $64,3 \pm 14,1\%$  (различия статистически достоверны,  $\chi^2=4,1$ ;  $p<0,05$ ). Показатель 2-летней

безрецидивной выживаемости при комбинированном лечении составил  $71,4 \pm 10,7\%$ , тогда как в контрольной группе два года без признаков рецидива прожили  $46,4 \pm 20,3\%$  больных. Различия статистически достоверны ( $\chi^2=4,0$ ;  $p<0,05$ ). Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости больных в основной группе составил  $60,0 \pm 13,8\%$ , в контрольной группе –  $35,7 \pm 25,4\%$ . Различия статистически значимы ( $\chi^2=4,2$ ;  $p<0,05$ ).

Показатель общей однолетней выживаемости больных в основной группе составил  $97,1 \pm 2,9\%$ , в контрольной группе –  $75,0 \pm 10,9\%$  (различия статистически достоверны,  $\chi^2=4,0$ ;  $p<0,05$ ). Общая 2-летняя выживаемость больных в группе, где проводилось комбинированное лечение, составила  $88,6 \pm 6,1\%$ , в контрольной группе –  $57,1 \pm 16,4\%$ . Различия в сравниваемых группах статистически значимы ( $\chi^2=4,1$ ;  $p<0,05$ ). Общая 3-летняя выживаемость больных составила  $80,0 \pm 8,5\%$  и  $50,0 \pm 18,9\%$  соответственно в основной и контрольной группе. Различия в сравниваемых группах статистически значимы ( $\chi^2=4,1$ ;  $p<0,05$ ).

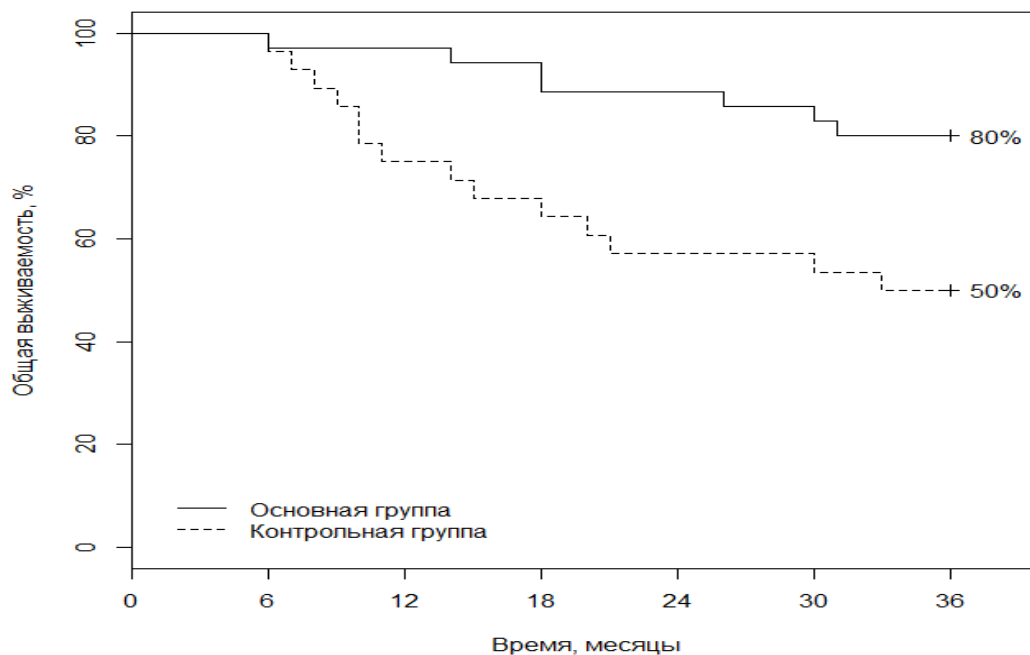


Рисунок 2 – Анализ общей 3-летней выживаемости по методу Каплана – Майера

Полученные данные свидетельствуют о повышении эффективности комбинированного лечения за счет достоверного уменьшения количества местных рецидивов, отдаленных метастазов и улучшения показателей общей выживаемости по сравнению с только хирургическим лечением.



## **Связь экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости и монорезистентности с основными клиничко-морфологическими параметрами**

Исследована экспрессия основных генов МЛУ (*ABCB1*, *ABCB3*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC5*, *ABCG1*, *ABCG2*, *GSTP1*, *MVP*) и монорезистентности (*BRCA1*, *ERCC1*, *RRM1*, *TOP1*, *TOP2A*, *TUBB3*, *TYMS*) в опухолевой ткани, здоровых бронхах и нормальной ткани легких после проведения НАХТ по схеме винорелбин/карбоплатин. В нормальных бронхах экспрессия генов *ABCB1*, *ABCB3*, *ABCG1*, *ERCC1*, *GSTP1* и *MVP* после проведения НАХТ статистически значимо выше, чем в опухолевой ткани, за исключением гена *TOP2A*, экспрессия которого в опухоли выше, чем в бронхах. По-видимому, это способствует значительному накоплению противоопухолевых химиопрепаратов в опухолевой ткани легких, а не в бронхах. Можно предположить, что высокая концентрация химиопрепаратов в опухолевых клетках обеспечивает большую чувствительность рака легкого по сравнению, например, с раком почки, астроцитомой, раком желудка, поджелудочной железы и печени, которые характеризуются повышенным предсуществующим уровнем экспрессии генов МЛУ (Leonard G.D., 2003; Schinkel A.H., 2012). Это подтверждают данные GeneCard (<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ABCB1&search=ABCB1>): самый высокий уровень экспрессии гена *ABCB1* наблюдается в коре надпочечников, почках, печени и мозге.

При анализе экспрессии генов МЛУ и монорезистентности и основных клиничко-морфологических параметров не было установлено связи экспрессии с возрастом пациентов и лимфогенным метастазированием (только на уровне тенденции ( $p < 0,1$ ) отмечается повышенная экспрессия генов *ABCB3*, *GSTP1* и *MVP* у больных с отсутствием лимфогенных метастазов). Обнаруженная тенденция к снижению экспрессии генов МЛУ у больных с отсутствием лимфогенных метастазов соответствует литературным данным (Berger W., 2005; Filipits M., 2007).

Установлено, что с повышением размера опухоли статистически значимо в опухолевой ткани снижается экспрессия генов *ABCG1*, *ABCG2* и *ERCC1* после НАХТ. При периферической локализации опухоли экспрессия генов *MVP* и *TOP1* выше, чем при центральной локализации, в два-три раза. Аденокарцинома, по сравнению с плоскоклеточным раком, отличается высокой экспрессией генов *BRCA1*, *MVP*, *ABCB1* и *TUBB3*. Оценка вариабельности экспрессии основных генов МЛУ и монорезистентности в опухолевой ткани легкого после НАХТ в зависимости от различных клиничко-морфологических параметров имеет важное значение с точки зрения формирования подхода к персонифицированному назначению схемы адьювантной химиотерапии. Для всех изученных генов МЛУ хорошо известна их субстратная специфичность, а для генов монорезистентности известно, мишенями каких лекарственных средств они являются и соответственно связаны с чувствительностью/резистентностью к каким химиопрепаратам. Остался вопрос, какой уровень экспрессии этих генов

считать «хорошим» (связанным с чувствительностью), а какой уровень считать «плохим» (связанным с резистентностью). Несомненно, данная работа позволяет подойти к пониманию «что такое хорошо и что такое плохо» и какой уровень экспрессии конкретного гена считать порогом для принятия решения о назначении в адъювантной терапии того или иного химиопрепарата.

### Связь экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости и монорезистентности с эффективностью неоадъювантной химиотерапии

Важным результатом настоящей работы является сравнение экспрессии генов МЛУ и монорезистентности в опухолевой ткани легкого после НАХТ у больных с частичной регрессией и стабилизацией. Установлено статистически значимое снижение уровня экспрессии гена *ERCC1* ( $p=0,02$ ) у больных с частичной регрессией по сравнению с больными со стабилизацией (рисунок 3).

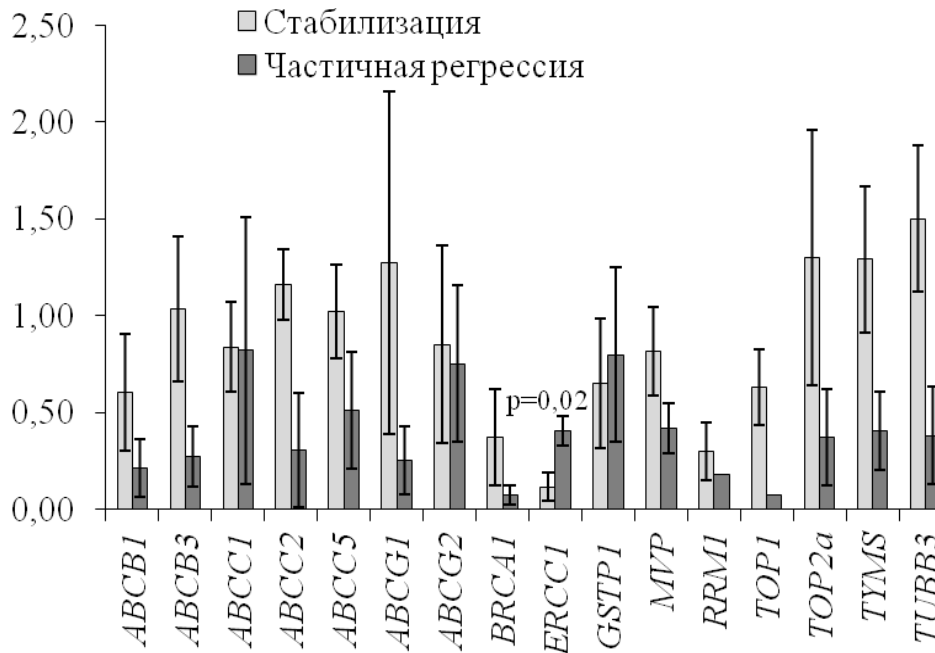


Рисунок 3 – Экспрессия генов МЛУ и монорезистентности в опухолевой ткани легкого у больных с различным ответом на НАХТ

Однако необходимо обратить внимание на тенденцию ( $p<0,1$ ) к снижению уровня экспрессии большинства генов МЛУ и монорезистентности в опухоли легкого больных с частичной регрессией по сравнению с опухолью больных со стабилизацией. Этот результат подтверждается в нескольких клинических исследованиях опухоли молочной железы (Kim B., 2013; Litviakov N.V., 2013). Динамический процесс формирования МЛУ, о котором свидетельствует повышенный или сниженный уровень экспрессии генов МЛУ после химиотерапии, может являться универсальным механизмом лекарственной устойчивости опухолей многих локализаций в клинических условиях.

Таким образом, установлена тенденция к снижению уровня экспрессии генов МЛУ и монорезистентности в опухоли больных с частичной регрессией по сравнению с опухолью больных со стабилизацией процесса.

### Выживаемость больных раком легкого и экспрессия генов МЛУ и монорезистентности

При изучении связи экспрессии генов МЛУ и монорезистентности с безметастатической выживаемостью анализ результатов проводили в два этапа: на первом этапе сравнивали уровень экспрессии генов МЛУ и монорезистентности в опухолевой ткани после НАХТ у больных с метастазами и без метастазов и у живых и умерших от прогрессирования основного заболевания больных. Статистическую значимость различий между группами оценивали при помощи критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Была установлена статистическая значимость различий для генов МЛУ *ABCC2*, *ABCG1*, *ABCG2*, *GSTP1* и генов монорезистентности *TYMS* и *TUBB3*. С общей выживаемостью была ассоциирована экспрессия только двух генов – *ABCG1* и *TUBB3*.

На следующем этапе проводилась проверка ассоциации генов МЛУ и монорезистентности с безметастатической выживаемостью методом Каплана – Майера. Были изучены данные по тем генам, по которым установили статистически значимые различия между группами с разным метастатическим статусом на первом этапе (*ABCC2*, *ABCG1*, *ABCG2*, *GSTP1*, *TYMS* и *TUBB3*). Из всех изученных генов отбор по методу Каплана – Майера прошел только ген *GSTP1* (рисунок 4).

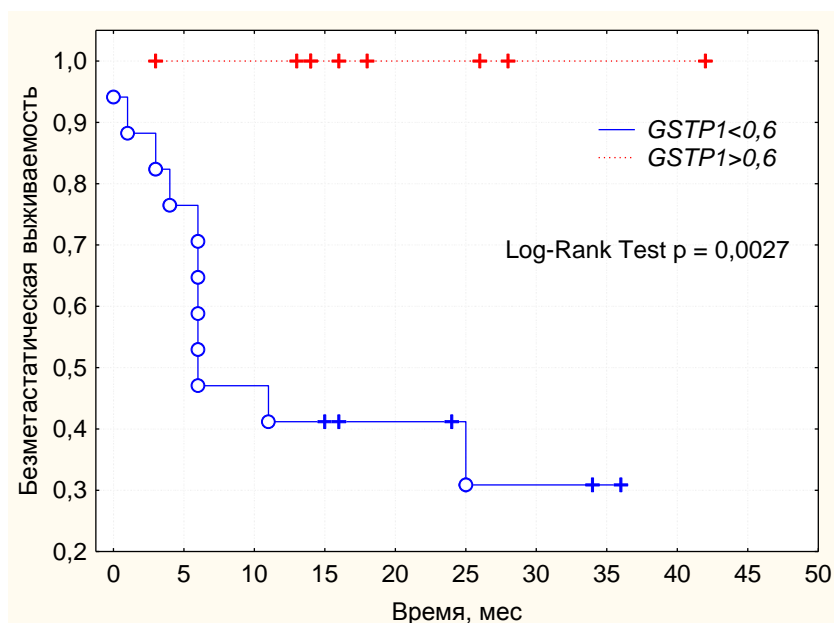


Рисунок 4 – Безметастатическая выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого в зависимости от уровня экспрессии гена *GSTP1*

Было впервые установлено, что высокий уровень экспрессии гена *GSTP1* (более 0,6) в опухолевой ткани легкого является благоприятным прогностическим фактором, который обуславливает 100%

безметастатическую выживаемость пациентов. У больных с уровнем экспрессии гена *GSTP1* менее 0,6 условных единиц безметастатическая выживаемость составила 30%, что является крайне неблагоприятным признаком. Достигнут значительный уровень доверительной вероятности по Log-Rank test  $p = 0,0027$ . Это очень существенный уровень статистической значимости признака, который позволяет рекомендовать использовать определение экспрессии гена *GSTP1* в опухолевой ткани после НАХТ методом ПЦР в режиме реального времени в качестве дополнительного прогностического фактора. Именно в качестве дополнительного, поскольку еще необходима проспективная валидация уровня экспрессии *GSTP1* как прогностического фактора.

## ВЫВОДЫ

1. Общая эффективность неоадьювантной химиотерапии по схеме винорелбин/карбоплатин составила 25% (полная регрессия – 2,8%; частичная регрессия – 22,2%), стабилизация – 75% случаев, при этом лекарственный патоморфоз III–IV степени выявлен в 16,7% случаев.

2. Основным видом токсичности при использовании схемы винорелбин/карбоплатин была гематологическая токсичность. Гастроинтестинальные осложнения отмечены в 19,4% случаев в неоадьювантном режиме и в 22,8% – при проведении адьювантной химиотерапии. Развившиеся осложнения купировались назначением симптоматической терапии.

3. Неоадьювантная химиотерапия не ухудшает течение послеоперационного периода, в группе с предоперационной химиотерапией осложнения встречались в 13,9% случаев, в контрольной группе – в 15,6% ( $p < 0,05$ ).

4. Применение комбинированного метода лечения статистически значимо уменьшает вероятность прогрессирования заболевания: местные рецидивы и отдаленные метастазы выявлены в 40,0% случаев, безрецидивный период составил 18,3 мес, у больных в группе контроля прогрессирование выявлено в 65,3% случаев, безрецидивный период составил 13,7 мес.

5. Использование предложенной программы комбинированного лечения позволяет статистически значимо увеличить 3-летнюю общую выживаемость больных – 80,0% по сравнению с контролем – 50,0% ( $p < 0,05$ ).

6. Установлена тенденция к снижению уровня экспрессии практически всех изученных генов МЛЮ в опухоли после НАХТ у больных с частичной регрессией по сравнению с опухолью больных со стабилизацией процесса. Аденокарцинома по сравнению с плоскоклеточным раком отличается повышенной экспрессией генов *BRCA1*, *MVP*, *ABCBI* и *TUBB3*. У пациентов с размером опухоли T3–4 статистически значимо выше экспрессия генов *ABCG1*, *ABCG2* и *ERCC1*, чем у больных с опухолью размером T1–2. Уровень экспрессии генов *ABCBI*, *ABCB3*, *ABCG1*, *ERCC1*,

*GSTP1* и *MVP* в бронхах более чем в 2 раза выше, чем в опухолевой ткани легкого.

7. Установлена связь экспрессии генов *ABCC2*, *ABCG1*, *ABCG2*, *GSTP1* и *TUBB3* с частотой метастазирования. Подтверждение этой связи по методу Каплана – Майера получено для гена *GSTP1*. Уровень экспрессии *GSTP1* более 0,6 является благоприятным прогностическим признаком, который обуславливает 100% безметастатическую выживаемость пациентов с высоким значением доверительной вероятности (Log-Rank test,  $p = 0,0027$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больным местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого показано проведение комбинированного лечения, включающего неоадьювантную химиотерапию, радикальную операцию с обязательной расширенной лимфодиссекцией и послеоперационную химиотерапию. При выполнении химиотерапии необходимо использовать схему: винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й, 8-й дни, карбоплатин – расчет дозы по AUC 6 в/в 2-й день. Проводить 2 цикла химиотерапии с интервалом в 3–4 недели между циклами в неоадьювантном режиме и 3 цикла по той же схеме в адьювантном режиме.

2. Рекомендуется использовать определение экспрессии гена *GSTP1* в опухолевой ткани после НАХТ методом ПЦР в режиме реального времени в качестве дополнительного прогностического фактора после валидации. Высокий уровень экспрессии (более 0,6) следует считать благоприятным прогностическим признаком.

### **Список работ, опубликованных автором по теме диссертации**

1. Реконструктивно-пластические и комбинированные операции у больных раком легкого в условиях неоадьювантной химиотерапии и интраоперационного облучения / С.В. Миллер, А.А. Завьялов, С.А. Тузиков, Н.П. Ефимов, А.Ю. Добродеев, Т.В. Полищук, Е.Л. Юмов // *Российский онкологический журнал*. – 2011. – № 1. – С. 9–13.

2. Экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости и монорезистентности при немелкоклеточном раке легкого / Е.Л. Юмов, М.М. Цыганов, Н.В. Литвяков, Т.В. Полищук, С.В. Миллер, Е.О. Родионов, С.А. Тузиков // *Сибирский онкологический журнал*. – 2014. – № 1. – С. 16–22.

3. Химиотерапия в комбинированном лечении местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого / Е.Л. Юмов, С.В. Миллер, Н.В. Литвяков, Т.В. Полищук, С.А. Тузиков, О.В. Черемисина, В.Е. Гольдберг, Е.О. Родионов // *Сибирский онкологический журнал*. – 2014. – № 2 (62). – С. 9–13.

4. Экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости и монорезистентности при немелкоклеточном раке легкого / Е.Л. Юмов, М.М. Цыганов, С.В. Миллер, Н.В. Литвяков // *Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии : материалы XIII региональной*

конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № . – Прил. 1. – С. 100–101.

5. Экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости и монорезистентности при немелкоклеточном раке легкого / Е.Л. Юмов, Н.В. Литвяков, С.В. Миллер, Т.В. Полищук, С.А. Тузиков, Е.О. Родионов // Медицина в Кузбассе: Спецвыпуск №1-2014: современные аспекты диагностики и лечения рака легкого. Материалы межрегиональной научно-практической конференции, 27–28 марта 2014 г., Кемерово. – С. 36–37.

6. Комбинированное лечение местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого с неoadьювантной химиотерапией / С.В. Миллер, Т.В. Полищук, С.А. Тузиков, А.А. Завьялов, Е.Л. Юмов // Актуальные вопросы клинической онкологии и преканцерогенеза : материалы 17-й межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию организации онкологической службы в Якутии. – Якутск, 2010. – С. 101–102.

7. Результаты комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии / Т.В. Полищук, С.А. Тузиков, С.В. Миллер, А.А. Завьялов, Е.Л. Юмов // Достижения современной онкологии : материалы научно-практической конференции с международным участием. – Барнаул, 2010. – С. 177–178.

8. Влияние неoadьювантной химиотерапии при НМРЛ на экспрессию генов МЛУ и монорезистентности / Е.Л. Юмов // Современная онкология: достижения и перспективы : сб. материалов всероссийской научной школы-конференции для молодых ученых РАМН по онкологии, 29 ноября 2013 г., Новосибирск. – С. 37–38.

9. Reconstructive plastic surgeries in combined modality treatment for lung cancer patients / S.V. Miller, S.A. Tuzikov, A.A. Zavyalov, A.Y. Dobrodeev, T.V. Polishchuk, E.L. Yumov // Abstracts of ISIOR 2010. – Scottsdale, Arizona, USA. – October 14–16 2010. – P. 38.

10. Способ комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого II и III стадии с пред- и послеоперационной химиотерапией : пат. 2455986 Российская Федерация / Т.В. Полищук, С.В. Миллер, С.А. Тузиков, В.Е. Гольдберг, Е.Л. Юмов, Е.О. Родионов. – 20.07.2012. Бюллетень № 20. Заявка №2011105847/15 от 16.02.2011. МПК А61К 31/282, А61К 31/475, А61Р 35/00.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUC – area under the curve

ЛТ – лучевая терапия

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

НАХТ – неoadьювантная химиотерапия

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

ПР – полная регрессия

ПХТ – полихимиотерапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СКТ – спиральная компьютерная томография

ФБС – фибробронхоскопия

ЧР – частичная регрессия